

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-089366

(43)Date of publication of application : 03.04.2001

(51)Int.Cl.

A61K 31/19

A61K 9/06

A61K 9/08

A61P 27/02

(21)Application number : 11-260976

(71)Applicant : OPHTECS CORP

(22)Date of filing : 14.09.1999

(72)Inventor : NAKAMURA SHIGERU
MATSUNAGA TOMOKO
MUCHI HIROAKI**(54) CORNEA TURBIDITY INHIBITOR**

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a cornea turbidity inhibitor.

SOLUTION: This cornea turbidity inhibitor comprises D-3-hydroxybutyric acid or it salt as an active ingredient. The inhibitor can contain at least one kind of an isotonizing agent, a buffer agent, a stabilizer, a thickener and an antiseptic. The D-3-hydroxybutyrate is selected from the group consisting of sodium salt, potassium salt, L-lysine salt, L-histidine salt and L-arginine salt.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-89366

(P 2 0 0 1 - 8 9 3 6 6 A)

(43) 公開日 平成13年4月3日(2001.4.3)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A61K 31/19		A61K 31/19	4C076
9/06		9/06	4C206
9/08		9/08	
A61P 27/02		A61P 27/02	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平11-260976	(71) 出願人	595149793 株式会社オフテクス 大阪府大阪市西区江戸堀1丁目9番1号
(22) 出願日	平成11年9月14日(1999.9.14)	(72) 発明者	中村 滋 兵庫県豊岡市神美台156-5 株式会社オフテクス研究所内
		(72) 発明者	松永 倫子 兵庫県豊岡市神美台156-5 株式会社オフテクス研究所内
		(74) 代理人	100080609 弁理士 大島 正孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 角膜混濁抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 角膜混濁抑制剤を提供すること。

【解決手段】 D-3-ヒドロキシ酪酸またはその塩類を有効成分として含有する角膜混濁抑制剤。有効成分とともに、等張化剤、緩衝剤、安定化剤、粘稠剤および防腐剤よりなる群より選択される少なくとも1種を含有することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 D-3-ヒドロキシ酪酸またはその塩類を有効成分として含有することを特徴とする角膜混濁抑制剤。

【請求項 2】 D-3-ヒドロキシ酪酸の塩類がナトリウム塩、カリウム塩、L-リジン塩、L-ヒスチジン塩およびL-アルギニン塩よりなる群から選ばれる請求項 1 記載の抑制剤。

【請求項 3】 D-3-ヒドロキシ酪酸またはその塩類の濃度が 0.1 mM 以上 1 0 0 0 mM 未満の濃度で含有 10 される請求項 1 または 2 に記載の抑制剤。

【請求項 4】 等張化剤、緩衝剤、安定化剤、粘稠剤および防腐剤よりなる群から選ばれる少なくとも 1 種の添加剤をさらに含有する請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の抑制剤。

【請求項 5】 点眼液または眼軟膏の剤型にある請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】本発明は、D-3-ヒドロキシ 20 シ酪酸およびその塩を有効成分とする角膜混濁抑制剤に関する。さらに詳しくは、有効且つ副作用の少ない、上記有効成分を含有する角膜混濁抑制剤に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】哺乳類の角膜は透明であることが知られており、外側より内側に向かって順に上皮層、ボーマン膜、実質層、デスメ膜および内皮層の 5 層より構成されている。特に実質層は角膜全体の 9 0 % 以上を占め、規則正しい配列をしたコラーゲン繊維束が板状に重なりあ 30 い、その間に角膜実質細胞が網目状に存在するという形態をとっている（眼科学辞典 p43 1993 年参照）。

【0 0 0 3】ところが角膜は何らかの影響で角膜混濁を生じることがある。その主たる原因としては、角膜実質層の損傷および炎症が考えられている。角膜混濁の発生機序としては、角膜実質層の損傷修復および炎症反応に伴う角膜実質細胞の過剰増殖、それに伴うコラーゲンの過剰な産生、さらには産生されたコラーゲンの繊維の太さの不均一および配列の乱れ、また異なるタイプのコラーゲン繊維の産生などが挙げられる。本発明ではこれらを角膜実質層の異常な分化と総称する。従って角膜混濁 40 を抑制するためには、角膜実質層の異常な分化を抑制することが重要となる。

【0 0 0 4】角膜混濁を生じやすい例としてレーザーを用いて行う角膜屈折矯正手術が挙げられる。特にエキシマレーザーによるものは、1 9 8 3 年に S. L. Trokel ら（Am. J. Ophthalmol., 96 p710-715 1983 年参照）により眼科での適用が提唱されて以来、様々な手法が開発されている。中でも角膜に直接エキシマレーザーを照射し、角膜表面を僅かに削り取る光学的角膜切除術（P R K）は 1 9 9 5 年に F D A の認可を受け、ドイツを中心にヨ 50

ーロッパ、韓国でも臨床例が重ねられつつあり（あたらしい眼科14臨時増刊号：p3-6 1997 年参照）、日本でも本格的な臨床治験が行われているなど、世界中で普及し始めている。また最近では P R K に代わり、マイクロケラトームで角膜フラップを形成し、露出した角膜実質層をエキシマレーザーで切除した後、角膜フラップを無縫合で実質層に接着する L A S I K（Laser in situ keratomileusis）も注目を浴び始めている（眼科手術 9 p31 9-325 1996 年参照）。ここでいうレーザーとはエキシマレーザーに限らず、眼科手術適用可能なレーザー全てを含む。

【0 0 0 5】このように眼科領域におけるエキシマレーザーの有用性は確立されつつあるが、そのうち最も問題となる術後合併症の一つにヘイズがあげられる。これは P R K 手術において必発の角膜混濁に関する合併症であり、術後 1 ~ 2 ヶ月でピークとなり、1 ~ 2 年後にはかなり強い混濁もほぼ消失する。しかしながらヘイズは、コントラスト感度の低下、ハロー・グレアの発生、目標値との屈折のずれ、屈折の近視化（regression）の原因となり、程度が強い場合は永久的な混濁を残すことが報告されている（日眼会誌101(10) p783-787 1997 年、あたらしい眼科14(2) p239-243 1997 年およびあたらしい眼科14臨時増刊号 p12-14 1997 年参照）

【0 0 0 6】従来より用いられている角膜混濁に対する治療剤としては、フルメトロン（参天製薬）等のステロイド点眼剤が殆どである（あたらしい眼科14 臨時増刊号 p15-17 1997 年参照）。しかしながら、ステロイド剤の効果については賛否両論がある。また眼圧上昇などの副作用の問題も報告されている（日眼会誌101(10) p783-787 1997 年参照）。

【0 0 0 7】他方、安全性の面を考慮して生体内成分であるタウリンを有効成分とした治療剤が報告されている（特開平8-325143号公報参照）。しかしながら、動物実験の結果が発表されているのみであり、実用化には至っていない（日本眼科紀要45(7) p710-714 1994 年参照）。

【0 0 0 8】また、抗アレルギー剤として実用化されているトラニラストを有効成分とする点眼剤があり、その点眼剤の角膜実質層への適用拡大の報告もある（特開平9-176003号公報参照）。しかしながら、トラニラストは合成物質であり、点眼剤として使用した際には、眼瞼皮膚炎、眼瞼炎といった副作用があることが知られている（医療薬日本医薬品集 p1109 1998-99 年版参照）。

【0 0 0 9】このように、角膜混濁抑制剤については、有効且つ副作用の少ない治療剤は殆どないのが現状である。

【0 0 1 0】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、角膜混濁抑制剤を提供することにある。本発明の他の目的は、角膜混濁を有効に抑制し且つ副作用の少ない角膜混

濁抑制剤を提供することにある。本発明のさらに他の目的および利点は以下の説明から明らかになる。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、D-3-ヒドロキシ酪酸が角膜混濁の原因である角膜実質層の異常な分化に対し、優れた抑制力を発現することを発見した。

【0012】すなわち、本発明によれば、本発明の上記目的および利点は、D-3-ヒドロキシ酪酸またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする角膜混濁抑制剤により達成される。

【0013】ここでいう角膜混濁抑制剤とは、角膜実質層の異常な分化によって生じる混濁を抑制する剤をいう。また、通常ヘイズという略称で知られている角膜上皮下混濁もまた、上皮下の実質浅層に認められる淡い混濁である故、本発明の抑制剤の対象に含まれる。

【0014】本発明において有効成分として用いられるD-3-ヒドロキシ酪酸は生体成分として知られており、肝臓で脂肪酸が酸化されることにより生成され、末梢組織においてエネルギー源として用いられることが知られている（レーニンジャー新化学、第2版 p625 1993年参照）。また人の房水中にヒドロキシ酪酸が含まれているとの報告もある（Exp. Eye Res. 42 p357-362 1986年参照）。出願人はD-3-ヒドロキシ酪酸を含む、角膜上皮損傷治療剤（特開平10-265378号公報参照）および眼手術用の灌流液製剤（特開平11-5737号公報参照）を提案している。しかしながら、当物質の角膜実質層への適用については知られていない。

【0015】本発明において、有効成分の3-ヒドロキシ酪酸の化学構造式のC3位の立体配置に関しては、D-体、D, L-ラセミ体、およびL-体の一群がある。その内、角膜混濁抑制効果を最大限に発揮する上でD-体が特に好ましい。またD-3-ヒドロキシ酪酸の塩類は、好ましくはナトリウム塩、カリウム塩、L-リジン塩、L-ヒスチジン塩およびL-アルギニン塩よりなる群から選ばれる。本発明の製剤におけるD-3-ヒドロキシ酪酸またはその塩類の濃度は、患者の年齢や症状に応じて0.1mM~1000mMの範囲にあるのが好ましい。

【0016】本発明における製剤の剤型としては、点眼液または眼軟膏による局所投与が、角膜混濁の原因である角膜実質層の異常な分化を抑制する上で好ましい。点眼液の投与量および投与回数は1回につき1滴~数滴で1日数回点眼すればよい。点眼液製剤の安定性およびさし心地のよさを得るために、並びに容器開封後の微生物汚染を避けるために、該製剤には添加物として、等張化剤、緩衝剤、安定化剤、粘稠剤および防腐剤からなる群より選ばれる少なくとも1つを使用目的、剤型および容器形態に応じて適宜使用するのが望ましい。

【0017】等張化剤としては、例えば塩化ナトリウ

ム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび硫酸マグネシウムなどからなるアルカリまたはアルカリ土類金属塩の如き無機塩、およびグルコース、マンニトール、ソルビトール、キシリトールおよびデキストランなどの糖質の如き等張化剤が好ましく用いられる。これらは単独であるいは2種類以上併用することができる。これら等張化剤の濃度は0.5~5.0重量%の範囲が好ましい。また、本発明の水溶液の浸透圧は、等張化剤の濃度を調整して、生理食塩水を1とした場合、その浸透圧比が0.7~1.3の範囲に収まるようにするのが好ましい。

【0018】緩衝剤としては、例えばリン酸一水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸一水素二カリウム、およびリン酸二水素カリウムの如きリン酸系緩衝剤、硼酸および硼酸ナトリウムの如き硼酸系緩衝剤並びにトリスアミノメタンと希塩酸およびトリスマレートと希カセイソーダ液の如きトリス系緩衝剤が好ましい。緩衝剤は0.05~1.0重量%の濃度範囲で用いるのが好ましい。本発明の水溶液のpH範囲はpH5~8であることが好ましく、pH5以下の酸性またはpH8以上のアルカリ性領域では眼刺激や眼障害を生じる可能性があるので避けるのが望ましい。

【0019】安定化剤としては、例えばエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、クエン酸およびクエン酸塩が好ましく、その濃度は0.01~0.2重量%の範囲が好ましい。また防腐剤としては、例えば（A）陽イオン系、陰イオン系、両性イオン系および非イオン系化合物よりなる群から選ばれる少なくとも1種の界面活性剤、好ましくは0.0005~1.0重量%、（B）1-O-アルキルグルコース、シュークロース、トレハロース、マルチトール、キシリトール、アラビトール、リビトール、スレイトール、ダルシット、ラフィノース、ゲンチアノース、メレジトース、プランテオース、スタキオースおよびベルバスコースよりなる群から選ばれる少なくとも1種の非還元性の糖質、好ましくは0.01~10.0重量%および（C）エチレンジアミン四酢酸、グルコン酸、クエン酸、酒石酸、ジエチレントリアミン五酢酸およびこれらの酸のナトリウム塩並びにこれらの酸のカリウム塩、ポリリン酸ナトリウムおよびニトリロ三酢酸ナトリウムよりなる群から選ばれるキレート化剤、好ましくは0.01~1.0重量%、の組合せを挙げることができる。また、それ以外の他の防腐剤としては、例えばエチルパラベン、ブチルパラベン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、クエン酸、硼酸などを使用することができる。上記の他の防腐剤の濃度としては0.001~0.1重量%の範囲が好ましい。

【0020】粘稠剤としては、例えばグリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールおよびポリビニルアルコールなどのポリオー

ル類、トレハロース、シュークロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびシクロデキストリンなどの糖質類、カルボキシビニルポリマーおよびポリビニルピロリドンなどが用いられる。これらの粘稠剤の濃度は、目的とする製剤の粘性率によって適宜設定され、0.05～5.0重量%の範囲が好ましい。

【0021】また、眼軟膏の基剤としては、例えば白色ワセリンまたは流動パラフィンが好ましく用いられる。

【0022】このようにして調製された角膜混濁抑制剤は、角膜混濁の原因である角膜実質層の異常な分化に対し、明らかに顕著な抑制効果を有し、有効且つ生体安全性に優れた角膜混濁抑制剤である。

【0023】

【実施例】以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

試験に使用する溶液はD-3-ヒドロキシ酪酸（実施例においてはD-3-HBAと略す）をDMEM培地中に、20mMの濃度となるように溶解し調製した。また比較例として薬剤無添加のDMEM培地を用いた。Hongらの方法（Exp. Eye Res., 54, p9-16, 1992年参照）

に従い、日本白色家兎より角膜トレパンを用いて無菌的に作成した角膜ボタンより、実質層を細切し、6穴プレート上に播種し一定期間培養後、実質片よりウェル（well）上に遊走させた。実質細胞はトリプシン-EDTA溶液にて分離し、0mM、20mMのD-3-HBAを添加した培養液に懸濁し、角型フラスコで2週間培養した。さらに、各フラスコの実質細胞をトリプシン-EDTA溶液で分離し、一部を24穴プレートに7500 cell/wellになるように再播種した。その翌日から7日目まで2日間隔で、各well中の細胞数を計算した。その結果を図1に示した。

【0024】図1の結果は、D-3-HBAを20mM含有する溶液（溶液1）を薬剤無添加であるDMEM培地（比較例）と比較して、有意に角膜実質細胞の増殖を抑制したことを確認させる。

【0025】

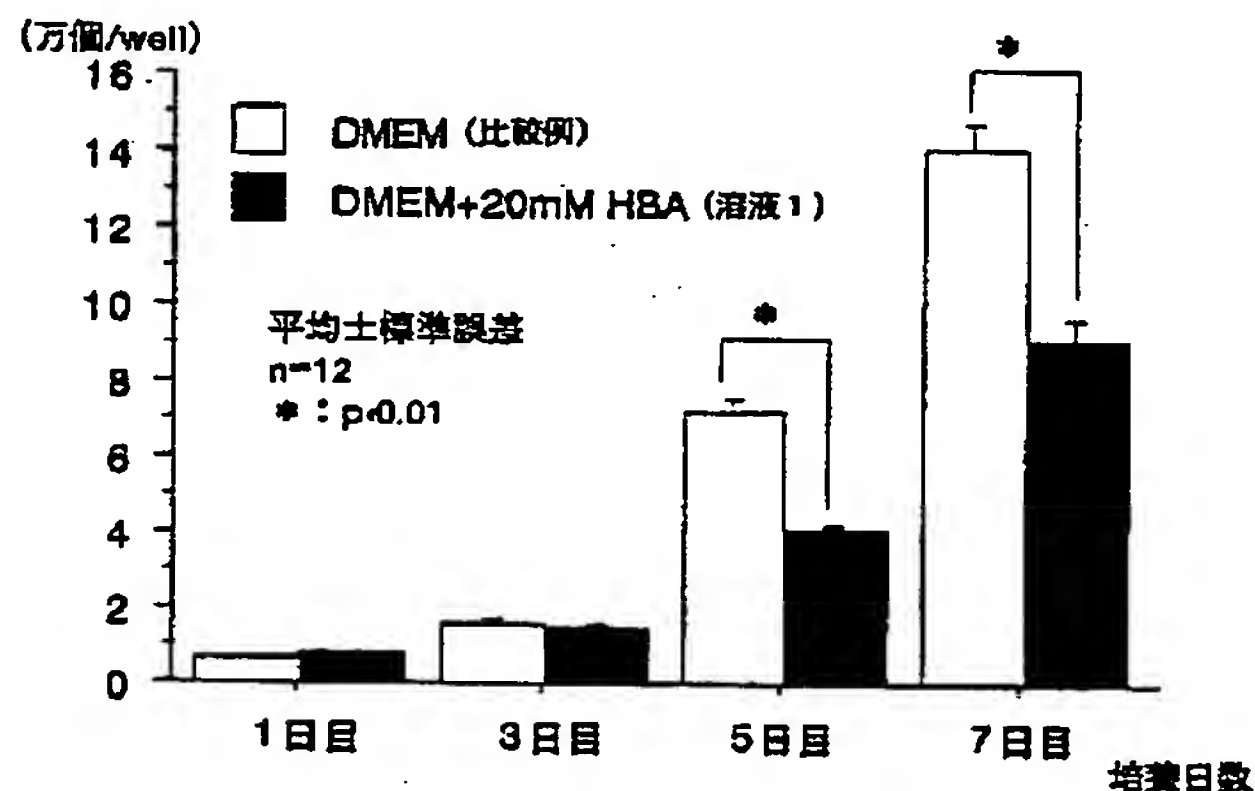
【発明の効果】本発明によれば、角膜混濁を有効に抑制し、しかも副作用の少ない角膜混濁抑制剤が提供される。

【図面の簡単な説明】

【図1】D-3-ヒドロキシ酪酸の培養家兎実質細胞の増殖抑制効果を示している。

【図1】

図 1



フロントページの続き

(72)発明者 見市 博明

兵庫県豊岡市神美台156-5 株式会社オ
フテクス研究所内・

Fターム(参考) 4C076 AA06 AA12 BB24 CC44 CC46

4C206 AA01 AA02 DA02 KA12 KA13

MA01 MA02 MA03 MA04 MA05

MA37 MA48 MA78 ZA33